PATIENTENBIJSLUITER

SEVORANE

BENAMING

SEVORANE®
SEVORANE® Quick Fill

SAMENSTELLING

Sevofluraan 100%

FARMACEUTISCHE VORMEN

Onontvlambaar, vloeibaar anestheticum voor toediening door verdamping.

EIGENSCHAPPEN

SEVOFLURAAN is een fluorderivaat van methylisopropylether. SEVOFLURAAN wordt chemisch geïdentificeerd als fluoromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethylether en zijn moleculegewicht bedraagt 200,05.
SEVOFLURAAN bezit de volgende fysische en chemische eigenschappen :

Kookpunt bij 760 mm Hg	58,6°C
Dichtheid bij 20°C	1,520-1,525
Dampspanning (berekend) in mm Hg**	157 mm Hg bij 20°C
	197 mm Hg bij 25°C
	317 mm Hg bij 36°C

**Vergelijking voor de (berekende) dampspanning, mm Hg :

$Log_{10}P_{vap} = A+B/T$
waarin :

A =	8,086
B =	- 1726,68
T =	°C + 273,16°K (Kelvin)

Verdelingscoëfficiënten bij 37°C:

Bloed/Gas	0,63-0,69
Water/Gas	0,36
Olijfolie/Gas	47,2-53,9
Hersenen/Gas	1,15

Gemiddelde verdelingscoëfficiënten Bestanddeel/Gas bij 25°C voor de courant in medische toepassingen gebruikte polymeren:

Geleidend rubber	14,0
Butylrubber	7,7
Polyvinylchloride	17,4
Polyethyleen	1,3

SEVOFLURAAN is onontvlambaar en onontplofbaar volgens de normen die door de Internationale Commissie voor Elektrotechniek gedefinieerd zijn (601-2-13).

SEVOFLURAAN is een transparente en kleurloze vloeistof. Het bevat minstens 300 ppm water teneinde het tegen Lewiszuren uit de omgeving te beschermen. Andere additieven of chemische stabilisatoren worden niet gebruikt.
SEVOFLURAAN irriteert niet. Het kan met ethanol, ether, chloroform en benzeen gemengd worden en is zwak oplosbaar in water.

SEVOFLURAAN is stabiel bij bewaring in normale verlichtingsomstandigheden.
SEVOFLURAAN wordt niet merkbaar aangetast in aanwezigheid van sterke zuren of bij warmte. De enige bekende afbraakreactie grijpt plaats bij rechtstreeks contact met absorptiemiddelen voor CO_2 (natronkalk en Baralyme®). Daarbij ontstaat er pentafluoro-isopropenyl fluoromethylether (PIFE, $C_4H_2F_6O$), een haloalkeenderivaat dat ook component A wordt genoemd, en sporen van pentafluoromethoxy-isopropyl fluoromethylether (PMFE, $C_5H_6F_6O$), ook component B genaamd.

De concentraties in component A stijgen met toenemende temperatuur van het absorbens, met toenemende concentraties van sevofluraan en met een verlaging van het vers gasdebiet.
In de klinische studies bedroeg de hoogste concentratie van component A die bij gebruik van natronkalk als absorptiemiddel voor CO_2 in de circuits werd gemeten, 15 ppm bij kinderen en 32 ppm bij volwassenen.
Concentraties tot 61 ppm werd en waargenomen bij patiënten die aangesloten waren op systemen waarin Baralyme® als absorbens werd gebruikt.
Alhoewel de blootstelling aan sevofluraan in systemen met een laag debiet beperkt is, bleek nergens sprake te zijn van een nierdysfunctie te wijten aan component A.

SEVOFLURAAN is niet corrosief voor roestvrij staal, koper, aluminium, vernikkeld koper, verchroomd koper of de koper-beryllium legering.

<u>Farmacodynamische eigenschappen</u>

Bij verschillende variëteiten van diersoorten en bij de mens werd aangetoond dat SEVOFLURAAN een niet-irriterende en snelwerkende stof is. Haar toediening ging bij het inleiden van de anesthesie door inhalatie gepaard met een snelle en zacht intredende bewusteloosheid en bij het stopzetten van de anesthesie met een snelle terugkeer van het bewustzijn.

De inductie gebeurt met een minimum aan excitatie of tekens van irritatie van de bovenste luchtwegen, zonder enig spoor van overdreven secreties in trachea en bronchi en zonder enig spoor van stimulatie van het centraal zenuwstelsel. In de pediatrische studies waar een inductie m.b.v. een masker werd toegepast, lag de hoestincidentie met SEVOFLURAAN beduidend lager dan met halothaan.

Net als de andere krachtige inhalatieanesthestica onderdrukt SEVOFLURAAN de ademhalingsfunctie en de bloeddruk op dosisafhankelijke wijze.
Bij honden en mensen lag de door adrenaline uitgelokte aritmogene drempel voor SEVOFLURAAN op een vergelijkbaar niveau als die voor isofluraan en hoger dan die voor halothaan. Studies op honden hebben uitgewezen dat SEVOFLURAAN de collaterale doorbloeding van het myocard niet vermindert. In de klinische studies was de incidentie van myocardischemie en myocardinfarcten bij patiënten met een risico op myocardischemie in het geval van SEVOFLURAAN te vergelijken met die bij gebruik van isofluraan.

Uit studies bij dieren is gebleken dat het regionale bloeddebiet (vb. de bloedcirculatie in lever, nieren of hersenen) goed standhield bij gebruik van SEVOFLURAAN. Nog in studies bij dieren (honden en konijnen) alsook in klinische studies werd vastgesteld dat de neurohemodynamische variaties (intracraniële druk, bloedstroom in de hersenen/snelheid van de bloedstroom, graad van het zuurstofmetabolisme in de hersenen en cerebrale perfusiedruk) bij SEVOFLURAAN en isofluraan op een vergelijkbaar peil lagen. SEVOFLURAAN oefent een minimaal effect uit op de I.C.P. (intracraniële druk) en raakt niet aan de reactie op CO_2.

SEVOFLURAAN tast het renale concentratievermogen niet aan, zelfs niet na een langdurige blootstelling van ongeveer 9 uur aan dit anesthesticum.

Farmacokinetische eigenschappen

De zwakke oplosbaarheid van SEVOFLURAAN in bloed laat vermoeden dat de alveolaire concentraties tijdens de inductie snel naar boven en bij het stopzetten van de inhalatie snel naar beneden gaan. Dit werd gestaafd door een klinische studie waarin de concentraties bij inademing en uitademing (F_i en F_A) werden gemeten. Met SEVOFLURAAN bedroeg de F_A/F_i waarde (washin) na 30 minuten 0,85 en de F_A/F_{AO} (washout) na 5 minuten 0,15.

Bij de mens wordt minder dan 5% van het geabsorbeerd SEVOFLURAAN gemetaboliseerd tot hexafluoro-isopropanol (HFIP) onder vrijzetting van anorganisch fluor en koolstofdioxide (of van een fragment met één koolstofatoom). Het aldus gevormde HFIP wordt snel aan glucuronzuur gebonden en geëlimineerd. Er werd geen enkel ander metabolisatieproces van SEVOFLURAAN gevonden.
De barbituraten veroorzaken geen defluoridering van SEVOFLURAAN.

INDICATIES

SEVOFLURAAN is aangewezen voor de inleiding en instandhouding van een algemene anesthesie bij volwassen en pediatrische patiënten met het oog op heelkundige ingrepen op ambulante en gehospitaliseerde patiënten.

POSOLOGIE EN WIJZE VAN GEBRUIK

SEVOFLURAAN mag enkel toegediend worden door personen die gekwalificeerd zijn in de uitvoering van een algemene anesthesie. Apparatuur voor intubatie, kunstmatige beademing, zuurstoftoediening en circulatoire reanimatie moeten onmiddellijk beschikbaar zijn.

SEVOFLURAAN moet toegediend worden met behulp van een specifiek voor SEVOFLURAAN geijkte verdamper, zodat de afgeleverde concentratie altijd nauwkeurig gecontroleerd kan worden.

De M.A.C.-waarden (minimale alveolaire concentratie) van SEVOFLURAAN nemen af bij het ouder worden en bij toevoeging van stikstofprotoxide (lachgas).
In onderstaande tabel staan de gemiddelde M.A.C.-waarden voor verschillende leeftijdsgroepen.

INVLOED VAN DE LEEFTIJD OP DE M.A.C. VAN SEVOFLURAAN

Leeftijd van de patiënt (jaren)	Sevofluraan in 100% zuurstof	Sevofluraan in 65% N_2O/35% O_2**
0-1 maand*	3,3%	Niet beschikbaar
1 maand-<6 maand	3%	Niet beschikbaar
6 maand-3 jaar	2,8%	2%
3-12	2,5%	Niet beschikbaar
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

* Bij voldragen borelingen
MAC van prematuren werd niet gemeten
** Bij pediatrische patiënten van 1 - <3 jaar, werd 60% N_2O/40% O_2 gebruikt.

Inductie:
De dosering werd, op grond van de leeftijd en de klinische toestand van de patiënt, individueel bepaald en getitreerd tot het gewenste effect was bereikt. Vóór de inhalatie van SEVOFLURAAN mag er een kortwerkend barbituraat of een andere intraveneuze anesthesie-inductor toegediend worden. Voor het inleiden van een anesthesie met SEVOFLURAAN kan gebruikgemaakt worden van zuurstof of van een mengsel van zuurstof en stikstofprotoxide. Bij volwassenen bewerkstelligen inhalatiepercentages tot 5% SEVOFLURAAN doorgaans in minder dan 2 minuten een heelkundige anesthesie. Bij kinderen bewerkstelligen inhalatieconcentraties tot 7% SEVOFLURAAN doorgaans in minder dan 2 minuten een heelkundige anesthesie.

Onderhoud:

Concentraties van 0,5-3% SEVOFLURAAN, al dan niet gecombineerd met stikstofprotoxide, volstaan om een heelkundig anesthesiepeil in stand te houden.

Bejaarden: Net als bij andere inhalatieanesthetica zijn er normaal gesproken lagere SEVOFLURAAN-concentraties vereist voor het behoud van de heelkundige anesthesie

Ontwaken:
Na een anesthesie met SEVOFLURAAN ontwaken de patiënten meestal snel. Daaruit volgt dat ze sneller behoefte kunnen hebben aan een verlichting van hun postoperatieve pijn.

CONTRA-INDICATIES

SEVOFLURAAN mag niet gebruikt worden bij patiënten van wie bekend is dat ze gevoelig zijn voor SEVOFLURAAN. Tevens is SEVOFLURAAN tegenaangewezen bij patiënten met een bekende of vermeende genetische predispositie voor maligne hyperthermie.

ONGEWENSTE EFFECTEN

Net als alle krachtige inhalatieanesthetica kan SEVOFLURAAN een dosisafhankelijke cardio-circulatoire depressie veroorzaken. De meeste bijwerkingen zijn kortstondig en van lichte tot matige aard. Tijdens de postoperatieve periode werden misselijkheid en braken waargenomen. Dit zijn frequente gevolgen van operaties en een algemene anesthesie en ze kunnen te wijten zijn aan de inhalatieanesthetica, aan andere stoffen die tijdens of na de ingreep werden toegediend, of aan de reactie van de patiënt op de operatie.

Tijdens de klinische studies, zijn de meest frequente bijwerkingen (≥10% van de patiënten) die zich bij de toediening van SEVOFLURAAN voordoen : misselijkheid, braken, een toegenomen hoest en hypotensie. Bij volwassen patiënten zijn de meest frequente bijwerkingen (≥10% van de patiënten): misselijkheid, braken en hypotensie. Bij bejaarde patiënten zijn de meest frequente bijwerkingen (≥10% van de patiënten): hypotensie, misselijkheid en bradycardie. Bij de pediatrische patiënten zijn de meest frequente bijwerkingen
(≥10% van de patiënten): braken, agitatie, toegenomen hoest en misselijkheid.
De aard, ernst en frequentie van de bijwerkingen van SEVOFLURAAN bij patiënten zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen bij patiënten die een referentiegeneesmiddel toegediend krijgen.

Evenals bij gebruik van andere anesthetica kunnen de glykemie en de witte bloedlichaampjes tijdelijk toenemen.
Tijdens en na een anesthesie met SEVOFLURAAN kan de bloedspiegel van anorganisch fluor tijdelijk stijgen. Doorgaans bereiken de concentraties anorganisch fluor hun piekwaarde binnen de 2 uur na het beëindigen van de anesthesie en zakken ze binnen de 48 uur opnieuw naar hun preoperatieve waarden. Tijdens de klinische proefnemingen gingen de hoge fluorconcentraties niet gepaard met een achteruitgang van de nierwerking.

Met SEVOFLURANE en de referentie-agentia werden occasionele gevallen van tijdelijk gestoorde tests van de leverfunctie gemeld.
Sinds de commercialisering van het product werden zeldzame gevallen van post-operatoire hepatitis gemeld, zonder dat het oorzakelijk verband werd vastgesteld.

Zoals met andere gehalogeneerde producten, werden zeldzame gevallen van maligne hyperthermie gemeld (zie bijzondere voorzorgen).
Zoals bij andere anesthetica werden gevallen van dystonische bewegingen vastgesteld die spontaan verdwenen, dit bij kinderen die SEVOFLURANE toegediend kregen om de anesthesie in te zetten. Er kon geen verband tussen oorzaak en effect worden vastgesteld.
Er werd zeer uitzonderlijk een epileptiforme activiteit gerapporteerd. De verschijnselen van de gerapporteerde gevallen waren van zeer korte duur en na het ontwaken uit de anesthesie of tijdens de post-operatoire periode werd geen enkele stoornis vastgesteld. Gevallen van huiduitslag werden zeldzaam gerapporteerd.

BIJZONDERE VOORZORGEN

Tijdens de onderhoudsfase van de anesthesie brengt een stijging van de SEVOFLURAAN-concentratie een dosisafhankelijke daling van de arteriële bloeddruk teweeg. Een buitensporige daling van de arteriële bloeddruk kan met het anesthesieniveau in verband gebracht worden en kan in dat geval rechtgetrokken worden door de geïnhaleerde SEVOFLURAAN-concentratie te verlagen. Na een algemene anesthesie moet er nauwlettend toegezien worden op de terugkeer naar het bewustzijn, alvorens de patiënten de ontwaakzaal mogen verlaten.

Wegens de beperkte klinische ervaring met sevofluraan bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatininemie > 1,5 mg/dl) is haar veiligheid voor deze patiënten niet volledig bewezen.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van sevofluraan aan patiënten met een risico op een stijging van de intracraniële druk en tegelijkertijd moeten er acties ondernomen worden om deze druk te verlagen, bijvoorbeeld hyperventileren.

Maligne hyperthermie: bij voorbeschikte personen kunnen krachtige inhalatieanesthetica een hypermetabolisme in de skeletspieren uitlokken, dat leidt tot een hoge zuurstofbehoefte en tot het klinisch syndroom dat bekend is onder de naam van maligne hyperthermie.

Bij klinische studies werd een geval van maligne hyperthermie vastgesteld. Bij een ras van varkens die genetisch vatbaar zijn, veroorzaakt SEVOFLURANE maligne hyperthermie.
Het klinisch syndroom uit zich in hypercapnie en kan spierstijfheid, tachycardie, tachypneu, cyanose, aritmie en/of instabiele bloeddruk omvatten (er dient opgemerkt dat deze aspecifieke symptomen kunnen voorkomen bij een lichte anesthesie, acute hypoxie, hypercapnie of hypovolemie).
De behandeling bestaat uit de stopzetting van het veroorzakende agens, de intraveneuze toediening van natriumdantroleen en een ondersteunende therapie. Later kan nierinsufficiëntie optreden. Het urinedebiet moet in het oog gehouden worden en indien mogelijk in stand gehouden.

ZWANGERSCHAP EN LACTATIE

Bij ratten en konijnen werden voortplantingsstudies verricht bij doses gaande tot 1 M.A.C. Er trad geen enkele afname van de fertiliteit en geen enkel teratogeen effect te wijten aan SEVOFLURAAN op. Er bestaat geen gepaste en goed gecontroleerde studie bij zwangere vrouwen. SEVOFLURAAN mag dus enkel in geval van absolute noodzaak bij zwangere vrouwen gebruikt worden.

Een multicentrische klinische studie heeft de veiligheid van SEVOFLURANE voor de anesthesie bij een keizersnede aangetoond. Er is nog geen studie verricht over het gebruik van SEVOFLURANE tijdens de weeën en de verlossing. Het is niet bekend of SEVOFLURANE in de moedermelk wordt uitgescheiden en toediening van SEVOFLURANE aan moeders die borstvoeding geven, moet dus met de nodige omzichtigheid gebeuren.

GENEESMIDDELENINTERACTIES EN ANDERE

De toediening van SEVOFLURAAN is compatibel met die van de courant gebruikte barbituraten in de heelkundige praktijk.
Net als bij andere vluchtige halogeenhoudende anesthestica, kunnen benzodiazepinen en opiaten ook bij SEVOFLURAAN de M.A.C. verlagen.
De M.A.C. van SEVOFLURAAN daalt eveneens bij de gelijktijdige toediening van stikstofprotoxide. De equivalente M.A.C. zakt met ongeveer 50% bij volwassenen en met zowat 25% bij kinderen.
De werking van niet-depolariserende spierrelaxantia wordt door SEVOFLURAAN versterkt. Daarom moet de dosering van deze middelen bij de gelijktijdige toediening van SEVOFLURAAN aangepast worden. Izoniazide kan de metabolisatie van Sevofluraan verhogen met een verhoging van de anorganische fluoride-plasmaconcentraties tot gevolg.

BESTUREN VAN VOERTUIGEN EN GEBRUIK VAN MACHINES

Net als bij andere anesthestica moeten de patiënten ervoor gewaarschuwd worden dat het vermogen tot uitvoering van activiteiten die waakzaamheid vereisen, zoals het rijden met een gemotoriseerd voertuig of het bedienen van gevaarlijke machines, gedurende enige tijd na de algemene anesthesie verstoord kan zijn.

OVERDOSERING

In geval van overdosering dienen de volgende maatregelen getroffen: stoppen met de toediening van het geneesmiddel, intubatie, geassisteerde of gecontroleerde ventilatie met zuivere zuurstof en handhaven van een toereikende cardiovasculaire functie.

BEWARING

Houdbaarheid
De vervaldatum staat op de verpakking na de afkorting "Exp", de eerste twee cijfers geven de maand en de laatste twee het jaar aan.

Speciale bewaarvoorschriften
Geen.

VERPAKKING

ˆ Sevorane® Amberkleurige fles van 100 ml of 250 ml met schroefdop "Roll-on-pilfer-proof".
ˆ Sevorane® Quick Fill : Amberkleurige fles van 100 ml of 250 ml met "Quick Fill" aansluitingssysteem

REGISTRATIEHOUDER

ABBOTT N.V./S.A.
Rue du Bosquet, 2
1348-OTTIGNIES-L.L.N.

FABRIKANT

Aesica Queenborough Ltd
Queenborough
Kent ME11 5EL - UK

AFLEVERING

Uitsluitend bestemd voor ziekenhuisgebruik.

LAATSTE BIJWERKING VAN DE BIJSLUITER

April 2008.

* * *

NOTICE POUR LE PUBLIC

SEVORANE

DENOMINATION

SEVORANE®
SEVORANE® Quick Fill

COMPOSITION

Sévoflurane 100%

FORMES PHARMACEUTIQUES

Agent anesthésique liquide non- inflammable pour administration par vaporisation

PROPRIETES

SEVOFLURANE est un dérivé fluoré de méthyl isopropyl éther. SEVOFLURANE est identifié chimiquement comme fluorométhyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorométhyl) éthyl éther et a un poids moléculaire de 200,05.
SEVOFLURANE possède les propriétés physiques et chimiques suivantes :

Point d'ébullition à 760 mm Hg	58,6°C
Densité à 20°C	1,520-1,525
Tension de vapeur (calculée) en mm Hg**	157 mm Hg à 20°C
	197 mm Hg à 25°C
	317 mm Hg à 36°C

** Equation pour la tension de vapeur (calculée), mm Hg :

$$\text{Log}_{10}P_{vap} = A+B/T$$

Où :

A =	8,086
B =	-1726,68
T =	°C + 273,16°K (Kelvin)

Répartition des coéfficients de partage à 37°C :

Sang/Gaz	0,63-0,69
Eau/Gaz	0,36
Huile d'olive/Gaz	47,2-53,9
Cerveau/Gaz	1,15

Coéfficients de partage moyens Composant/Gaz à 25°C pour les polymères utilisés couramment en applications médicales :

Caoutchouc conducteur	14,0
Caoutchouc butyl	7,7
Chlorure de polyvinyl	17,4
Polyéthylène	1,3

SEVOFLURANE est non-inflammable et non-explosif, comme défini par les normes de la Commission Internationale d'Electrotechnique 601-2-13.

SEVOFLURANE est un liquide transparent et incolore. Il contient au moins 300 ppm d'eau afin de le protéger contre des acides Lewis du milieu ambiant.
D'autres additifs ou stabilisateurs chimiques ne sont pas utilisés.
SEVOFLURANE est non-irritant. Il est miscible à l'éthanol, l'éther, le chloroforme et le benzène et est légèrement soluble dans l'eau.

SEVOFLURANE est stable lorsqu'il est conservé dans des conditions d'éclairage normales. SEVOFLURANE ne subit aucune dégradation discernable en présence d'acides forts ou de chaleur. La seule réaction de dégradation connue se produit au contact direct avec des absorbants du CO_2 (chaux sodée et Baralyme®), produisant du pentafluoroisopropényl fluorométhyl éther (PIFE, $C_4H_2F_6O$), un dérivé haloalkène, aussi appelé composé A, et des traces de pentafluorométhoxy-isopropyl fluorométhyl éther (PMFE, $C_5H_6F_6O$), aussi appelé composé B.

Les concentrations en composé A montent avec une température croissante de l'absorbant, avec des concentrations croissantes du sévoflurane et avec une réduction du débit en gaz frais.
Lors des essais cliniques, la concentration la plus élevée en composé A dans des circuits avec du soda lime comme absorbant du CO_2 , était de 15 ppm chez les enfants et de 32 ppm chez les adultes.
Des concentrations jusqu'à 61 ppm ont été observées chez des patients connectés à des systèmes avec du Baralyme® comme absorbant.
Bien que l'exposition au sévoflurane dans des systèmes à faible débit soit limitée, un dysfonctionnement rénal dû au composé A n'a pas été mis en évidence.

SEVOFLURANE n'est pas corrosif pour l'acier inoxydable, le cuivre, l'aluminium, le cuivre nickelé, le cuivre chromé ou l'alliage cuivre-béryllium.

Propriétés Pharmacodynamiques

Chez différentes variétés d'espèces animales, et chez l'homme, il a été démontré que le SEVOFLURANE est un agent non-irritant et d'action rapide. L'administration a été associée à une perte de conscience rapide et en douceur durant l'induction par inhalation et à une reprise de conscience rapide après l'arrêt de l'anesthésie.

L'induction s'effectue avec un minimum d'excitation ou de signes d'irritation des voies respiratoires supérieures, aucune évidence de sécrétions excessives de l'arbre trachéobronchial et aucune évidence de stimulation du système nerveux central. Dans les

études pédiatriques au cours desquelles une induction au masque a été pratiquée, l'incidence de toux était significativement inférieure avec SEVOFLURANE qu'avec l'halothane.

Comme les autres anesthésiques par inhalation puissants, SEVOFLURANE déprime la fonction respiratoire et la pression sanguine d'une manière dose-dépendante.
Chez le chien et l'homme, le seuil arythmogène induit par l'adrénaline pour le SEVOFLURANE était comparable à celui de l'isoflurane et supérieur à celui de l'halothane. Les études chez le chien ont démontré que le SEVOFLURANE ne réduit pas la perfusion collatérale du myocarde. Lors des études cliniques, l'incidence d'ischémie et d'infarctus du myocarde chez les patients à risque d'ischémie myocardique était comparable entre le SEVOFLURANE et l'isoflurane.

Des études chez l'animal ont montré que le flux sanguin régional (par ex. les circulations hépatiques, rénales, cérébrales) est bien conservé avec le SEVOFLURANE. Lors des études chez l'animal (chien, lapin) et des études cliniques, les variations neurohémodynamiques (pression intracranienne, flux sanguin cérébral/vitesse de flux sanguin, taux métabolique cérébral pour l'oxygène et pression de perfusion cérébrale) étaient comparables entre le SEVOFLURANE et l'isoflurane. Le SEVOFLURANE a un effet minime sur la P.I.C. (pression intra-cranienne) et préserve la réponse au CO_2.

Le SEVOFLURANE n'affecte pas la capacité de concentration rénale, même après une exposition prolongée à l'anesthésique d'approximativement 9 heures.

Propriétés pharmacocinétiques

La faible solubilité du SEVOFLURANE dans le sang suggère que les concentrations alvéolaires s'accroissent rapidement à l'induction et décroissent rapidement à l'arrêt de l'agent inhalé. Ceci a été confirmé dans une étude clinique où les concentrations à l'inspiration et à l'expiration (F_i et F_A) ont été mesurées. La valeur F_A/F_i (washin) à 30 minutes pour le SEVOFLURANE était de 0,85. La valeur F_A/F_{AO}(washout) à 5 minutes était de 0,15.

Chez l'homme <5% du SEVOFLURANE absorbé est métabolisé en hexafluoroisopropanol (HFIP) avec libération de fluor inorganique et de dioxyde de carbone (ou d'un fragment à un carbone). Une fois formé le HFIP est rapidement conjugué à l'acide glucuronique et est éliminé. Aucune autre voie métabolique n'a été identifiée pour le SEVOFLURANE.

Les barbituriques ne provoquent pas la défluorisation du SEVOFLURANE.

INDICATIONS

SEVOFLURANE est indiqué pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale chez le patient adulte et pédiatrique pour la chirurgie de patients ambulatoires ou hospitalisés.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Le SEVOFLURANE ne peut être administré que par des personnes qualifiées pour l'application d'une anesthésie générale. Des équipements pour l'intubation, la ventilation artificielle, l'enrichissement en oxygène et la réanimation circulatoire doivent être immédiatement disponibles.

Le SEVOFLURANE doit être délivré au moyen d'un vaporisateur calibré spécifiquement pour l'usage du SEVOFLURANE de telle façon que la concentration délivrée puisse être controlée avec précision.

Les valeurs de M.A.C. (concentrations alvéolaires minimum) pour le SEVOFLURANE décroissent avec l'âge et l'addition de protoxyde d'azote.
Le tableau ci-dessous indique les valeurs moyennes de M.A.C. pour différents groupes d'âge.

EFFET DE L'AGE SUR LE M.A.C. DE SEVOFLURANE

Age des patients (années)	Sevoflurane dans 100% d'oxygène	Sevoflurane dans 65%N_2O/ 35%O_2 **
0-1 mois*	3,3%	Non disponible
1mois-<6 mois	3%	Non disponible
6 mois-3 ans	2,8%	2%
3-12	2,5%	Non disponible
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

* Chez les nouveaux-nés à terme
  MAC des prématurés n'a pas été determiné.
** Chez les patients pédiatriques de 1-<3ans, on a utilisé 60% N_2O/40% O_2

Induction :
La posologie doit être individualisée et titrée jusqu'à l'effet désiré selon l'âge du patient et son état clinique. Un barbiturique à action courte ou un autre agent d'induction intraveineux peut être administré avant l'inhalation du SEVOFLURANE. L'induction par le SEVOFLURANE peut être obtenue avec l'oxygène ou combinaison avec un mélange oxygène/protoxyde d'azote. Chez l'adulte, des concentrations inhalées jusqu'à 5% de SEVOFLURANE produisent généralement une anesthésie chirurgicale en moins de 2 minutes. Chez l'enfant, des concentrations inhalées de 7% de SEVOFLURANE produisent généralement une anesthésie chirurgicale en moins de 2 minutes.

Maintien :
Une anesthésie chirurgicale peut être maintenue avec des concentrations de 0,5-3% de SEVOFLURANE avec ou sans utilisation concomitante de protoxyde d'azote.

Personnes âgées : Comme avec d'autres agents d'inhalation, des concentrations plus faibles de SEVOFLURANE sont normalement requises pour maintenir l'anesthésie chirurgicale.

Réveil :
Les temps de réveil sont généralement courts après une anesthésie par le SEVOFLURANE. Il s'ensuit que les patients peuvent nécessiter un soulagement des douleurs post-opératoires plus précocement.

CONTRE-INDICATIONS

Le SEVOFLURANE ne doit pas être utilisé chez les patients avec une sensibilité connue au SEVOFLURANE. Le SEVOFLURANE est également contre-indiqué chez les patients avec une prédisposition génétique connue ou suspectée à l'hyperthermie maligne.

EFFETS INDESIRABLES

Comme avec tous les anesthésiques d'inhalation puissants, le SEVOFLURANE peut causer une dépression cardio-vasculaire dose-dépendante. La plupart des effets secondaires sont légers à modérés et sont passagers. Nausées et vomissements ont été observés pendant la période post-opératoire. Ce sont des suites fréquentes d'interventions chirurgicales et d'une anesthésie générale qui peuvent être dûes aux anesthésiques d'inhalation, à d'autres substances administrées pendant ou après l'intervention et à la réaction du patient à l'intervention chirurgicale.

Lors des études cliniques, les effets secondaires les plus fréquents (≥10% des patients) associés à l'administration du SEVOFLURANE sont: nausées, vomissements,une toux augmentée et hypotension. Chez les patients adultes, les effets secondaires les plus fréquents (≥10% des patients) sont : nausées, vomissements et hypotension. Chez les patients âgés, les effets secondaires les plus fréquents (≥10% des patients) sont : hypotension, nausées et bradycardie. Chez les patients pédiatriques, les effets secondaires les plus fréquents (≥10% des patients) sont : vomissements, agitation, toux accrue et nausées.
Le type, la sévérité et la fréquence des effets secondaires chez les patients sous SEVOFLURANE sont comparables aux effets secondaires chez les patients sous médicament de référence.

Une augmentation transitoire de la glycémie et du nombre de globules blancs peut se produire comme avec l'emploi d'autres agents anesthésiques.

Une élévation transitoire du taux sérique de fluor inorganique peut se produire durant et après l'anesthésie par le SEVOFLURANE. Les concentrations de fluor inorganique atteignent généralement leur maximum endéans les 2 heures suivant la fin de l'anesthésie et retournent endéans les 48 heures à leurs taux pré-opératoires. Durant les essais cliniques, les concentrations élevées de fluor n'étaient pas associées à une détérioration de la fonction rénale.
Des cas occasionnels de perturbations transitoires des tests de fonction hépatique ont été rapportés avec le SEVOFLURANE et les agents de référence.

Depuis la commercialisation du produit, de rares cas d'hépatite post opératoire ont été rapportés, sans que le lien de causalité ait pu être établi.
Ainsi qu'avec d'autres agents halogénés, de rares cas d'hyperthermie maligne ont été rapportés (voir précautions particulières).
Comme pour les autres agents anesthésiques, des cas de mouvements dystoniques avec résolution spontanée ont été rapportés chez les enfants recevant le SEVOFLURANE pour l'induction de l'anesthésie. La relation de cause à effet n'a pu être établie.
Une activité épileptiforme a très exceptionnellement été rapportée. Les cas rapportés étaient d'une très courte durée et aucune anormalité pendant le réveil de l'anesthésie ou la période post-opératoire n'a été mise à évidence.
De rares cas d'éruption cutanée ont été rapportés.

PRECAUTIONS PARTICULIERES

Pendant le maintien de l'anesthésie, l'augmentation de la concentration de SEVOFLURANE produit une diminution dose-dépendante de la tension artérielle. Une diminution excessive de la tension artérielle peut être mise en relation avec la profondeur de l'anesthésie et, en de telles circonstances, peut être corrigée par la diminution de la concentration inhalée de SEVOFLURANE. La reprise de connaissance de l'anesthésie générale doit être prudemment surveillée avant que les patients ne quittent la salle de réveil.

Vu l'expérience clinique limitée avec le sévoflurane chez les patients avec une insuffisance rénale (créatininémie de >1.5 mg/dL), sa sécurité n'a pas totalement été établie chez ces patients.

Chez les patients à risque d'une élévation de pression intracrânienne, le sévoflurane sera administré avec précautions, en combinaison avec des actions de réduction de cette pression, comme par exemple l'hyperventilation.

Hyperthermie maligne : chez les individus prédisposés, les agents anesthésiques par inhalation puissants peuvent déclencher un état hypermétabolique des muscles squelettiques conduisant à une haute demande en oxygène et au syndrome clinique connu sous le nom d'hyperthermie maligne. Lors des études cliniques, un cas d'hyperthermie maligne fut rapporté. Chez une race de porcs génétiquement susceptible, le SEVOFLURANE provoque des hyperthermies malignes.

Le syndrome clinique est signalé par de l’hypercapnie et peut inclure de la rigidité musculaire, de la tachycardie, de la tachypnée, de la cyanose, des arythmies et/ou de la pression artérielle instable (il est à noter que ces signes non spécifiques peuvent apparaître lors d’une anesthésie légère, d’hypoxie aigüe, d’hypercapnie ou d’hypovolémie).
Le traitement comprend l'arrêt de l'agent déclenchant, l'administration par voie intraveineuse de dantrolène sodique, et la mise en oeuvre d'une thérapie de soutien. Une insuffisance rénale peut apparaître ultérieurement et le débit urinaire doit être surveillé et maintenu si possible.

GROSSESSE ET LACTATION

Des études sur la reproduction ont été réalisées chez le rat et le lapin à des doses jusqu'à 1 M.A.C. et n'ont révélé aucune évidence de diminution de la fertilité ou d'effet tératogène dû au SEVOFLURANE. Il n'existe pas d'étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte et le SEVOFLURANE ne doit donc être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue.

La sécurité du SEVOFLURANE pour l'anesthésie durant une césarienne a été démontrée dans un essai clinique multicentrique. Il n'existe pas d'étude sur l'emploi du SEVOFLURANE durant le travail et la délivrance. On ignore si le SEVOFLURANE est excrété dans le lait maternel et l'administration de SEVOFLURANE à la femme allaitante doit donc être pratiquée avec circonspection.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES

L'administration de SEVOFLURANE est compatible avec celle de barbituriques communément utilisés en pratique chirurgicale.
Comme pour d'autres anesthésiques volatiles halogénés, les benzodiazépines et les opioïdes sont susceptibles de diminuer le M.A.C. du SEVOFLURANE.
Le M.A.C. du SEVOFLURANE est également diminué lors de l'administration conjointe de protoxyde d'azote. Le M.A.C. équivalent est réduit d'approximativement 50% chez l'adulte et d'approximativement 25% chez le patient pédiatrique.
L'action des relaxants musculaires par non-dépolarisation est augmentée par le SEVOFLURANE et un ajustement de la posologie de ces agents doit donc être réalisé lors de l'administration concomitante de SEVOFLURANE.
L’isoniazide peut augmenter la métabolisation du sévoflurane avec augmentation des taux plasmatiques de fluoride inorganique.

CONDUITE D'UN VEHICULE ET USAGE DE MACHINES

Comme avec d'autres anesthésiques, les patients doivent être avertis que l'accomplissement d'activités requérant de la vigilance telle que l'utilisation d'un véhicule motorisé ou de machines dangereuses, peut être altéré pendant quelques temps après l'anesthésie générale.

SURDOSAGE

En cas de surdosage, on prendra les mesures suivantes : Arrêt de l'administration du médicament, intubation, ventilation assistée ou contrôlée à l'oxygène pur et maintien d'une fonction cardiovasculaire adéquate.

CONSERVATION

Validité

La date d'expiration est indiquée sur l'emballage après l'abréviation "Exp", les deux premiers chiffres indiquent le mois, les quatre derniers indiquent l'année.

Précautions spéciales de conservation

Aucune.

CONDITIONNEMENT

ˆ Sevorane® : Flacon ambré de 100 ml ou de 250 ml avec bouchon à visser "Roll-on-pilfer-proof"

ˆ Sevorane® Quick Fill : Flacon ambré de 100 ml ou de 250 ml avec système de connection "Quick Fill"

TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT

ABBOTT S.A./N.V.
Rue du Bosquet 2
B-1348-OTTIGNIES-L.L.N.

FABRICANT

Aesica Queenborough Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL - UK

MODE DE DELIVRANCE

Pour usage hospitalier uniquement

DATE DE LA DERNIERE REVISION DE LA NOTICE

Avril 2008

***